Ein Beitrag zur Kenntnis der melanotischen Geschwülste.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 24. Juli 1908

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Alexander Schweikert

approb. Arzt aus M.-Gladbach (Rheinland)

Unterarzt beim 5. Westfälischen Infanterie-Regiment Nr. 53 in Cöln.

OPPONENTEN:

Herr Unterarzt Pesch.
- Unterarzt Meltzer.
- cand. med. Liertz.

BERLIN.

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Orth.**

Meinem lieben Vater

und

Dem Andenken meiner teuren Mutter

gewidmet.

Unter den Geschwülsten verdient ein besonderes Interesse das Melanom, das zwar seltener vorkommt als die anderen Geschwulstarten, aber an Bösartigkeit wohl noch das Karzinom übertrifft. So sagt z. B. Hüter (vergl. Dübrow, „Zur Frage der Natur der melanotischen Geschwülste und ihres Pigmentes", I.-D.) über die Prognose des Melanoms: „Im klinischen Sinne bedeutet die Neigung der melanotischen Sarkome zur hochgradigen Multiplikation die absolute Mortalität der Krankheit, und ein Kranker, bei welchem dem ersten Sarkom ein zweites folgte, ist ohne weiteres auf die Totenliste zu setzen." Dabei liegt ein geheimnisvolles Dunkel über der merkwürdigen, so außergewöhnlichen dystopen Pigmentbildung, über der so verschiedenartigen Beteiligung der Gewebe, die eigentlich weder die Unterordnung zum Sarkom noch zum Karzinom zuläßt; merkwürdig ist sodann auch der zweifellos bestehende ursächliche Zusammenhang zwischen ihrer Entstehung aus den bekannten, so viel verbreiteten Muttermalen oder Pigmentnaevi. Ein besonderes Interesse verdient daher unser spezieller Fall, nicht nur der Seltenheit der primären Lokalisation, sondern auch besonders der sich daraus ergebenden zahlreichen Streiflichter wegen, die so manche der dunklen Fragen bezüglich der Entstehung und Metastasierung sowie der Pigmentbildung des Melanoms betreffen.

Bevor wir jedoch eine daraus sich ergebende Ansicht resp. ein kleines Spiegelbild der gegenwärtig geltenden Ansichten über die schwebenden Fragen geben, möchte ich einen Rückblick auf die Forschungsgeschichte des Melanoms tun. In früherer Zeit, wo man auf solch seltene Vorkommnisse, wie es die Melanome sind, weniger achtete, herrschte eine große Verwirrung der Ansichten, auch bezüglich der Benennung. Die Geschwulstforschung lag damals überhaupt noch sehr im argen. Erst Laënnec (Bulletin de l'Ecole de médecine de Paris 1806, Nr. II,

pag. 61) verdanken wir eigentlich die Bezeichnung der Melanose und dadurch einen bestimmten Ausgangspunkt für die Untersuchungen. Vor ihm unterschied man die Melanose gar nicht von den krebsigen Geschwülsten; von Sarkomen war überhaupt noch nicht die Rede, und selbst im Anfange des 19. Jahrhunderts rechnete man meistens die Melanome zu den Blut- und Markschwämmen; ja in der Veterinärkunde verwechselte man sie sogar mit Hämorrhoiden. Laënnec ging dann allerdings zu weit, indem er das Gebiet der Melanose auf alle schwarzen Zustände der einzelnen Körperteile mit Ausnahme des Lungenschwarz ausdehnte. Er unterschied eingekapselte, nicht eingekapselte, infiltrierte und frei an der Oberfläche der Organe abgelagerte Melanosen, betrachtete aber alle zusammen als eine „espèce de cancer“. Diese Verwirrung wurde in der Folgezeit noch vergrößert, indem man nicht nur gut- und bösartige, sondern auch wahre und falsche Melanosen unterschied. Weiterhin machte sich dann die Ansicht immer mehr geltend, daß das Melanom nur eine Varietät des Krebses sei, und besonders seit Joh. Müller (Über den feineren Bau der Geschwülste) wurde der Name des Carcinoma melanodes fast allgemein angenommen. Einzelne Schriftsteller aber wie Carswell und Lebert beharrten dabei, die Melanose als eine Geschwulst für sich zu betrachten, und letzterer trennte geradezu die essentielle Melanose von der kombinierten. Strohmeyer war wohl der erste, der von melanotischen Sarkomen sprach.

Virchow war es dann beschieden, auch auf diesem Gebiete eine gewisse Ordnung und sichere Grundlage zu schaffen; er versuchte nicht nur diese Form bestimmter festzustellen, sondern auch ihren Unterschied vom melanotischen Krebs nachzuweisen und eine gewisse brauchbare Einteilung zu geben. Er unterschied drei Gruppen:

I. Die einfachen Melanome.
II. Die Melanosarkome.
III. Die Melanokarzinome.

Er selbst schien sich aber des Gefühls nicht erwehren zu können, daß diese Einteilung eine etwas gezwungene sei, wie sich aus seinen eignen Worten erkennen läßt: „Daß diese (drei Gruppen) unter sich

bestimmte Beziehungen haben und unter Umständen ineinander übergehen können, halte ich für richtig, aber das darf uns nicht abhalten, diese Gruppen in der Analyse zu trennen.“ Seine Ansicht geht dahin, daß eine nicht unbeträchtliche Zahl von melanotischen Geschwülsten, namentlich der Haut und des Auges, zum Sarkom gehören. Er hält jedoch die Bösartigkeit auch der melanotischen Sarkome voll aufrecht, ja er gibt sogar die Möglichkeit zu, daß sie metaplastisch in Krebse übergehen können, ohne daraus zu folgern, daß sie Krebse sind. Übrigens sagt Virchow selbst, daß er am häufigsten Mischformen von Krebs und Sarkom bei melanotischen Geschwülsten sah, was nicht gerade sehr für seine zwar der Übersichtlichkeit wegen theoretisch bestehende, aber in praxi kaum streng und immer ganz sicher durchführbare Dreiteilung spricht. Seine Hauptunterscheidungsmerkmale finden wir in folgenden Worten zusammengefaßt: „Geht an gewissen Stellen die Zellenbildung so rasch vor sich, daß keine Interzellularsubstanz mehr gebildet wird, und nehmen die Zellen bei ihrer weiteren Ausbildung einen epithelialen Charakter an, so wird hier ein Karzinom oder Kystom entstehen; solange aber noch Interzellularsubstanz gebildet wird, und solange die Zellen den Bindegewebscharakter bewahren, so lange sollte man nur von Sarkom sprechen.“ — „Die Nebennieren geben für die normale Histologie eine drüsenartige Anordnung, und ihnen gleichen manche Sarkomformen, die ich vorläufig als karzinomatöse Mischgeschwülste bezeichne, von denen ich die Möglichkeit noch nicht aufgebe, sie vielleicht später in noch nähere Beziehung zu den Sarkomen zu setzen und von den Karzinomen ganz zu trennen.“

Der Virchowsche Standpunkt bezüglich der Benennung der Melanosen ist so ziemlich bis heute in Geltung geblieben. Erst in neuerer Zeit treten einige Autoren wie Orth und Ribbert mit Nachdruck für die Benennung der schwarz pigmentierten Geschwülste als Melanom oder Chromatophorom ein und für die Auffassung, daß sie weder Kariznome noch Sarkome seien, sondern eine Geschwulstart sui generis bilden.

In der Zwischenzeit war die Aufmerksamkeit der Forscher mehr der Frage der Ätiologie der Geschwülste

und der Herkunft des melanotischen Pigmentes zugewandt.

Die Frage der Ätiologie, soviel sie umstritten und untersucht worden, ist wohl bis heute kaum mehr aufgeklärt als vor 100 Jahren. Man wußte zwar auch damals schon, daß die Naevi pigmentosi oder Muttermale zur Melanosenbildung neigen. Zur Zeit, wo man überhaupt in der Medizin noch sehr viel mit falschen Säften des Körpers, den sogenannten Dyskrasien, arbeitete, wurde natürlich auch die Bildung der Melanosen einfach der spezifischen Dyskrasie aufs Konto geschrieben. Diese Theorie war ja um so verführerischer, als sie eine bequeme Erklärung für die merkwürdige Pigmentbildung abgab, die eben einfach durch Anschwemmung aus den falschen Säften vor sich gehen sollte.

Man glaubte auf diese Weise die Beobachtung der Tierärzte unterbringen zu können, welche diese an hellfarbigen Pferden machten; so berichtet Cohier (Mém. et observ. sur la chirurgie et la médecine vétérinaire. Lyon 1813) von einem mit schwarzen Knoten behafteten Schimmelhengst, der auf alle seine weißen Nachkommen die Krankheit vererbte, auf die andern nicht.

Interessant ist in dieser Beziehung auch die Beobachtung, daß nicht als Schimmel geborene Tiere erst dann Melanosen bekamen, wenn die Haare weiß wurden. Haycock (The veterinerian. 1847) schloß aus solchen Beobachtungen auf eine konstitutionelle Besonderheit; der Pigmentdefekt der Haare sollte eine ursprüngliche Bedingung des Pigmentexzesses der Geschwülste, dieser als metastatische Ablagerung des Haarpigmentes oder, wie Trousseau und Leblanc sagen, als Folge der gehinderten Ausscheidung des Farbstoffes aus dem Blute aufzufassen sein. Diese Hypothese tauchte dann in neuerer Zeit, natürlich in modernem Gewande, bei Pfaundler, v. Brunn (Arch. f. mikroskop. Anat. VIII, pag. 620) und besonders bei Lubarsch wieder auf. Auf letztere Hypothese von Lubarsch werden wir noch weiter unten zurückkommen, da sie mit unserem Falle einen nicht ganz bedeutungslosen Zusammenhang zu haben scheint.

Im Sinne der Tierärzte deutete Fergusson dann folgenden Fall bei einem 45jährigen Manne mit nicht

kongenitaler Teleangiektasie am Nabel (The Lancet 1852, vol. II, pag. 176. Med. Times and Gaz. 1855, Nov.), welche er operierte. An der Operationsnarbe erschien in kurzer Zeit eine melanotische Geschwulst, nach deren Exstirpation sich bald nachher eine Melanose in der Leiste zeigte, die gleichfalls durch Operation entfernt wurde. Darauf trat neue Knotenbildung um die Narbe der Muttergeschwulst und im Bauche auf, woran der Mann zugrunde ging. Während dieser Zeit wurden die schwarzbraunen Haare fleckweise am Kopf und an anderen Teilen weiß; die der Augenlider, der Brauen, die Pubes wechselten im Laufe eines Jahres vollkommen ihre Farbe.

Langenbeck (Deutsche Klinik 1860) gibt sogar an, die Entwickelung einer melanotischen Geschwulst mit dem Erblassen eines Naevus zusammenfallen gesehen zu haben. Jedoch sind diese Berichte wohl als wenig beweisend für einen wirklichen Zusammenhang zwischen der Entstehung des dystopen Pigmentes der Geschwülste und dem Erblassen normal resp. schon länger vorher pigmentierter Gewebe anzusehen, sondern die Erscheinungen können ebenso gut ganz selbständig nebeneinander hergehen. Es ist jedoch nicht zu leugnen, daß diese Theorie manches für sich hat, wenn auch die Auffassung der damaligen Forscher zu verwerfen ist.

Virchow spricht sich ganz bestimmt gegen die Annahme einer primären, spezifischen Dyskrasie aus; er hält sie für unvereinbar mit der Multiplizität in homologen Geweben, wie sie bei den Melanosarkomen zu beobachten ist, indem immer dasselbe Gewebe, nur an verschiedenen Orten, der Sitz der Eruption wird. Gegen die Annahme einer melanotischen Dyskrasie zur Erklärung der Malignität führt Virchow noch folgenden Grund ins Feld: „Wäre eine solche spezifische Dyskrasie primär vorhanden, dann würde man zweifellos nicht einen einzigen primären Herd haben, von welchem aus der Prozeß sich in der Richtung der Saftströmungen und der Kommunikationen verbreitet, sondern wir würden die Ausbrüche an allen möglichen Stellen erfolgen sehen, und zwar ohne bestimmten Plan; wir würden nicht von vornherein schätzen können, wo wir neue Produkte finden werden, sondern das würde rein dem Zufall

anheimgegeben sein." Ich glaube, daß dieser Gegengrund Virchows nicht ganz einwandsfrei ist, indem die Entstehung eines primären Herdes und von da weiterschreitende Verbreitung sehr wohl mit der Dyskrasie so zu vereinbaren wäre, daß es im menschlichen Körper, ebenso wie für andere Erkrankungen, z. B. Infektionen, auch für die Melanose Prädilektionsstellen gibt, die den Angriffen der dyskrasischen Säfte, um nicht zu sagen Gifte, als schwächste Stellen zuerst erliegen.

Anderseits läßt Virchow die Möglichkeit oder sogar Wahrscheinlichkeit der älteren Auffassung zu, welche melanotische Geschwülste aus Pigmentmalen, sei es durch mechanische, sei es durch chemische traumatische Reizung entstehen ließ. Er glaubt überhaupt, daß die pigmenthaltige Muttersubstanz von ausschlaggebender Bedeutung sei, sowohl für die Entwicklung der Geschwülste selbst wie auch für die Art ihrer Gewebsneubildung, und so äußert er sich über den Sitz der Primärgeschwulst mit folgenden bedeutungsvollen Worten: „Die Muttergeschwulst entsteht fast immer an einem farbigen Gewebe, am häufigsten an der Chorioidea oculi oder der Haut, manchmal an der Nebenniere oder den Samenbläschen."

Über die Natur und Herkunft des Pigmentes ist viel hin und her gestritten worden, wobei die Hauptfragen die waren, ist das Pigment hämatogener Natur, also umgewandelter Blutfarbstoff, oder ist es das Produkt metabolischer Zelltätigkeit, und woher bekommen dann die Zellen die Anregung und das Material.

Zu der Zeit, wo die Lehre von der melanotischen Dyskrasie die wissenschaftliche Meinung beherrschte, lag natürlich nichts näher, als die Ursache des Pigmentes in dem dyskrasischen Blute zu suchen. Schon Breschet (Journal de la physiologie par Magendie 1821) glaubte, aus den bis dahin bekannten chemischen Analysen schließen zu müssen, daß der färbende Stoff nichts anderes als veränderter Blutfarbstoff sei.

Virchow spricht sich über die Pigmentfrage sehr unbestimmt aus. Seiner Ansicht nach besteht die melanotische Geschwulst wesentlich aus einer Zusammenordnung zelliger Elemente, welche die Träger des Farbstoffes sind. „Erst wenn sie zerfallen, wird derselbe

frei. Sind aber die Zellen die Träger des Farbstoffes, so fragt sich, wie kommen sie zu demselben? Erzeugen sie ihn, oder beziehen sie ihn von irgend woher? Die morphologische Untersuchung vermochte diese Frage nicht zu klären, und so mußte die chemische Analyse eintreten, der es aber auch nur unvollständig gelang, die Pigmentfrage zu lösen. Virchow ist der Ansicht, daß sich aus den chemischen Analysen ein bestimmter Schluß nicht ziehen lasse. Er glaubt allerdings nicht zugestehen zu können, „daß der gewöhnliche Farbstoff der Melanosen aus Extravasat hervorgehe", sondern neigt anscheinend mehr für die Auffassung einer metabolischen Zelltätigkeit, indem er sagt: „Es (das Pigment) verhält sich bald wie das Pigment des Rete Malpighii, bald wie das der Bindegewebsstrata (nicht des Epithels) der Iris und Choriodes, bald wie das der Nebenniere." Allerdings fügt er dann gleich zur Einschränkung und Vermeidung eines Mißverständnisses hinzu: „Aber von allen diesen Pigmenten wissen wir bis jetzt nicht, ob sie durch metabolische Tätigkeit der Zellen selbst entstehen oder aus den Säften des Körpers aufgenommen und abgelagert werden." Der schon oben erwähnte Zusammenhang zwischen Pigmentdefekt der Haare bei Schimmeln und der Haut bei Menschen schien den betreffenden Beobachtern ja auf eine Ausscheidung des Farbstoffes aus dem Blute hinzuweisen. Die von Eiselt und andern für die hämatogene Theorie verwertete und mit der Melanose in ursächlichen Zusammenhang gebrachte Hämaturie glaubt Virchow durch die Anwesenheit von Indikan und Blut im Urin erklären zu können und hält deshalb diese Auffassung für hinfällig.

Dagegen glaubt Virchow nicht unterlassen zu können, mit folgenden Worten auf eine besondere, allerdings sehr bedeutungsvolle Analogie hinzuweisen, „welche freilich ebenfalls so dunkel ist, daß sie vor der Hand nicht viel erklärt; ich meine die nach Erkrankung der Nebennieren beobachtete Bronzekrankheit (Morbus Addisonii)". „Der Farbstoff, der sich hier in dem Rete Malpighii, und zwar nicht selten fleckweise, in der Form des Melasma oder des Spilus, ablagert, und der, wie ich wenigstens in einem Falle mit Herrn v. Recklinghausen sah, auch in dem Bindegewebe der Papillen und

der Cutis vorkommen kann, gleicht in Farbe, Verteilung und Anordnung in hohem Maße dem der Melanosen. Anderseits findet sich in den Nebennieren, in einer zwischen Kortikal- und Medullarsubstanz gelegenen, von mir Intermediärschicht bezeichneten Lage sehr gewöhnlich ein gelbbrauner Farbstoff, der von älteren Autoren seit Bartholin öfter als atrabilär bezeichnet ist. Ja man kann sagen, daß diese Intermediärschicht in ihrem Bau eine nicht geringe Ähnlichkeit mit gewissen Melanosen, namentlich mit melanotischen Sarkomen hat. Erwägt man nun, daß die Zerstörung der Substanz der Nebennieren durch krankhafte Vorgänge nicht selten die Bronzekrankheit nach sich zieht, so ist darin eine neue Analogie mit den Fällen von Melanose gegeben, die mit Weißwerden der Haare und Erblassen von Naevis zusammenfallen."

Offenbar neigt Virchow mehr der Entstehung des melanotischen Pigmentes durch metabolische Zelltätigkeit zu, da er ausdrücklich hervorhebt, daß das hämorrhagische Pigment, welches ja in den reich vaskularisierten, melanotischen Geschwülsten häufig vorkommt, wohl von dem autochthonen Pigment unterschieden werden müsse. Er gibt zu, daß die Unterscheidung nicht leicht sei, daß manche Forscher, wie z. B. Engel (Zeitschrift der Wiener Ärzte 1843), alles Pigment aus Blutkörperchen hervorgehen ließen. Virchow faßt dann seine Meinung in folgenden Worten zusammen, die die Frage unentschieden lassen: „Ob das autochthone Pigment in irgend einer Beziehung zum Hämatin steht, kann ich nicht entscheiden; jedenfalls stammt es nicht aus Extravasat, und wenn man seine Beziehungen zu dem normalen Pigment der äußeren Haut, der Choriodes und Arachnoides ins Auge faßt, so wird man sich gewiß eher geneigt finden, anzunehmen, daß es einer metabolischen Tätigkeit der Zellen selbst seine Entstehung verdankt."

In der Folgezeit bemächtigte sich die chemische Analyse der Pigmentfrage. Man glaubte hauptsächlich aus dem Vorhandensein von Eisen einerseits, von Schwefel anderseits, hier auf umgewandelten Blutfarbstoff, sogenanntes Hämatosiderin, dort auf einen Eiweißkörper, also ein Zellprodukt, schließen zu können. So

fand Heintz (Virch. Arch. I, pag. 477) den Geschwulstfarbstoff nach Behandlung mit Salzsäure frei von Eisen. Ebenso vermochten die in neuerer Zeit von Berdez und Nencki (Arch. f. experim. Pathol. XX) angestellten Untersuchungen im melanotischen Pigment kein Eisen festzustellen, während Dreßler (Prager Vierteljahresschr. 1865 und 1869) im Farbstoff eines melanotischen Leberkrebses deutlichen Eisengehalt und in dem Pigment eines Melanosarkoms vom Pferde Spuren von Eisen feststellte. Mörner (Zeitschrift f. physiol. Chemie 1867), der auf Grund eingehender spektrophotometrischer und analytischer Untersuchungen zu dem Ergebnis kommt, daß der Farbstoff eines Melanosarkoms wie das Melanin aus dem Urin eines mit multiplen Melanosarkomen behafteten Patienten einen übereinstimmenden Eisengehalt von etwa 0,2 Prozent besaß, versucht sodann den Nachweis zu führen, daß das Fehlen des Eisens bei dem von Berdez und Nencki dargestellten Pigment sowie bei Heintz auf die Vorbehandlung mit 10 prozentiger Salzsäure zurückzuführen sei. Nach einer von Perls (Virch. Arch. XXXIX) angegebenen mikrochemischen Modifikation der bekannten Eisenprobe mit Hilfe von gelbem Blutlaugensalz sind dann weiterhin von Perls selbst und andern noch diesbezügliche Untersuchungen, meist mit negativem Erfolg, angestellt worden (cf. Rindfleisch, Virch. Arch., Bd. 103 u. Elem. d. Pathol., pag. 192). Nur Vossius (Graefes Arch. XXXI, Abt. II, pag. 161) gelang es in mehreren Fällen — nicht in allen — und Hirschberg (Virch. Arch., Bd. 51, pag. 517) bei einem Melanokarzinom, auf diese Weise die Anwesenheit von Eisen im Geschwulstpigment nachzuweisen. Ich glaube, daß die Frage nach der Anwesenheit von Eisen im Pigment gar nicht die Bedeutung hat, die ihr anscheinend beigemessen wurde, denn ein chemischer Nachweis von Eisen kann sehr leicht auf Verunreinigungen des schwer rein zu gewinnenden Pigmentes mit Blut beruhen, und die mikroskopische Reaktion kann leicht darin ihre Erklärung finden, daß sich in Melanomen ebensogut wie in anderen Tumoren aus kleinen Hämorrhagien Hämosiderin bilden kann. Aber erst in neuerer Zeit hat man die hämatogene Theorie mehr verlassen und sich der Ansicht zugewandt, daß das Pigment seine Entstehung meta-

bolischer Zelltätigkeit verdanke, wie schon Virchow andeutete.

So spricht sich C. Iroß (Über den Ursprung des Pigmentes in melanotischen Tumoren. I.-D. München 1894) nach dieser Richtung ganz bestimmt in folgenden Leitsätzen aus:

1. Das Melanin ist ein Gemisch von Farbstoffen.
2. Das Pigment wird lokal gebildet durch eine spezifische metabolische Tätigkeit der Zellen.
3. Als Material für die Melaninbildung verwendet die später pigmentierte Zelle die Proteine.
4. Solche Eiweißkörper sind enthalten im Blutplasma und den roten Blutkörperchen.

Iroß hält die Tatsache für erwiesen, daß Pigment in Zellen gebildet werden könne, ohne daß dabei das Hämoglobin eine Rolle spiele, und daß die Fähigkeit, Pigment zu bilden, vom Mutterboden auf die Geschwulstzellen vererbt werde, da fast 80 Proz. untersuchter Geschwülste von pigmentierten Organen ausgingen.

Eingehende Untersuchungen von O. Schmiedeberg (Über die Elementarformeln einiger Eiweißkörper und über die Zusammensetzung und die Natur der Melanine) führten zu dem allgemeinen Ergebnis, daß die Substanzen des melanotischen Pigmentes als direkte Abkömmlinge der Eiweißkörper anzusehen sind. Allein einen näheren Einblick in die Beziehungen zwischen den Pigmenten und ihren Muttersubstanzen und in die Vorgänge, durch welche jene aus den letzteren entstehen, vermochte auch Schmiedeberg auf Grund der Eigenschaften und der prozentischen Zusammensetzung der beiden Gruppen von Körpern nicht in annähernder Weise zu gewinnen. Er stellt fest, daß bei den zahlreichen Untersuchungen pathologischer und normaler Melanine, welche gemacht werden, nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben. Er kommt deshalb zu dem Schluß: „Die bei der Entstehung der Melanine tätigen Vorgänge lassen sich allerdings nicht durch glatte Formelgleichungen veranschaulichen, weil wir es hier offenbar mit einer langen Stufen-

folge von Umwandlungsprodukten der Eiweißstoffe zu tun haben, deren Bildung ungezwungen mit der des Humus verglichen werden kann. Das Material, aus dem sie durch komplizierte Vorgänge wie Ammoniakabspaltung, Wasseraustritt und Oxydation unmittelbar hervorgehen, können nicht die genuinen Eiweißstoffe, sondern nur Spaltungsprodukte derselben sein.“ Aus dem Vergleich des prozentualen Schwefelgehaltes der verschiedenen Eiweißstoffe im Verhältnis zum Kohlenstoff kommt Schmiedeberg dann zu dem Schluß, daß wahrscheinlich durch fermentative Einwirkung, ähnlich wie bei der Antipeptonbildung, kohlenstoffhaltige Gruppen, vielleicht auch Leucin und Tyrosin, abgespalten werden, daß dadurch im Vergleich zum C schwefelreichere Verbindungen entstehen, und daß aus diesen dann die Melanine hervorgehen.

Die Nebennierentheorie Virchows griff dann Lubarsch (Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste, Arch. f. pathol. Anat. u. f. klin. Medizin CXXXV., Heft 2) im Anschluß an Pfaundler und v. Brunn wieder auf, indem er aus dem konstanten Glykogenbefund bei Nebennierengeschwülsten und Geschwülsten embryonal verlagerter Nebennierenkeime sowie aus dem Verhältnis der Nebennieren zur Bronzekrankheit und des Glykogens zur Pigmentbildung auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der melanotischen Pigmentbildung schloß. Er stellte zunächst folgende Hypothese auf: Die Nebennierenzellen wandeln die ihnen mit dem Blut und Saftstrom zugeführten Stoffe zu einer eigentümlichen, in der Glykogenbildung ihren Höhepunkt erreichenden Eiweißmodifikation um, wodurch aus dem Körper Material ausgeschaltet wird, welches an andern Stellen (Haut und Schleimhäute) zur Pigmentbildung benutzt werden könnte und für den Organismus schädliche Wirkungen besitzt.

Eine Stütze für seine Theorie glaubt Lubarsch in dem auffälligen Befund zu sehen, den er bei zahlreichen Untersuchungen machte, daß nämlich ein förmlicher Ausschluß von Glykogen und Pigmentbildung zu existieren scheint. Während man namentlich in Sarkomen und überhaupt in solchen Geschwülsten, deren Abstammung

von embryonal nicht verbrauchtem Material wahrscheinlich sei, häufig nnd reichlich Glykogen finde, habe er es in allen Arten melanotischer Geschwülste vergeblich gesucht und auch bei allen anderen Autoren, welche über das Vorkommen des Glykogens in pathologischen Neubildungen gearbeitet hätten, positive Angaben darüber vermißt. Lubarsch hält dies für um so auffallender, als gerade bei den melanotischen Geschwülsten die Abstammung von embryonalen Zellen besonders sicher sei, und er glaubt, daß seine Hypothese, daß durch spezifische Zelltätigkeit die Umwandlung in Pigment verhindert werden könne, dieses Ausschließungsverhältnis zwischen Glykogen und Pigmentbildung wenigstens einigermaßen erklären würde.

Gerade vom Standpunkte dieser sowie der von Virchow bezüglich der Ätiologie der melanotischen Tumoren angedeuteten Theorie aus verdient ein Fall von Melanom der Nebenniere mit zahlreichen Metastasen, der am Königl. Charitékrankenhause zu Berlin beobachtet und im dortigen Pathologischen Institut seziert wurde, ein besonderes Interesse. Abgesehen davon, daß Primärgeschwülste der Nebennieren nicht häufig vorkommen, ist in der Literatur, soweit sie mir zugänglich war, nur ein Fall bekannt geworden von Primärsitz eines Melanoms in der Nebenniere.

In seinem klassischen Lehrbuche der Anatomie des Menschen bemerkt Hyrtl im Kapitel über die Nebenniere: „Die unbekannte Funktion der Nebennieren sichert dieses Organ vor lästigen Fragen in der Heilwissenschaft.“ Seit dem Erscheinen der berühmten Arbeit Addisons (On the constitutional and local affects of diseases of the suprarenal capsule Lond. Mai 1855), welche die Bronzekrankheit mit der Erkrankung der Nebennieren in Verbindung brachte, begann man sich doch mehr mit der normalen und pathologischen Anatomie und der Entwickelungsgeschichte der Nebennieren zu beschäftigen. Schon Virchow machte darauf aufmerksam, daß die Nebenniere Primärsitz eines Melanoms werden könne, und daß manche Melanosen, namentlich Melanokarzinome, in ihrem Bau eine nicht geringe Ähnlichkeit mit der sogenannten Intermediärschicht der Nebennieren aufweisen, aber über die Häufigkeit dieses Vorkommnisses sagt sein

„manchmal“ sehr wenig aus. Weiterhin erschienen noch mehrere Arbeiten*), die sich mit den primären Geschwülsten der Nebennieren eingehender beschäftigen. Bei allen aber habe ich vergeblich nach Fällen von Melanom der Nebenniere gesucht. Nur Reimann (Prag. Mediz. Wochenschrift) hat aus der deutschen Abteilung der k. b. Landesfindelanstalt in Prag einen von Prof. Chiari sezierten Fall von melanotischem Carcinom der Nebennieren bei einem drei Monate alten Säugling veröffentlicht. Die pathologisch-anatomische Diagnose dieses Falles nach der Sektion lautete: Karzinoma (Hypernephroma malignum) melanoticum glandulae suprarenalis utriusque, alae vespertilionis dextrae et canalis inguinalis utriusque. Außerdem wiesen Brustdrüse, Leber, Gehirn, Ovarium, rechter Oberschenkelknochen, Unterhautbindegewebe an zahlreichen Stellen kleine Metastasen auf. Reimann ist es bei Durchsicht der spezialistischen Literatur nicht gelungen, einen zweiten nur annähernd analogen Fall aufzufinden.

Ich will nun versuchen, eine Beschreibung des mir von Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Orth zur Veröffentlichung gütigst überlassenen Falles zu geben.

Am 20. III. 06 wurde der Arbeiter Hermann Rudolf, 52 Jahre alt, in dem Königlichen Charitékrankenhause aufgenommen. Nach kurzer Beobachtung in der Nervenklinik des Herrn Professor Dr. Ziehen erfolgte die Überführung des Patienten in die chirurgische Klinik des Herrn Professor Dr. Hildebrand behufs Operation einer diagnostizierten Hirngeschwulst in der Gegend der linken Zentralwindungen.

Die dort aufgenommene Krankengeschichte ergab folgende Daten:

*) Brüchanow aus Petersburg (Zeitschr. f. Heilkunde XX, 1899: „Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste“). Lubarsch (Virchows Arch. CXXXV, Heft 2; Beiträge zur Histol. der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste). Weichselbaum (Virch. Arch. LXXXV). Dagonet (Zeitschr. f. Heilkunde VI, 1885). Marchand (Internat. Beitr. z. wissenschaftl. Medizin. Festschrift, R. Virchow gewidmet, 1891), ferner F. Fränkel (Virch. Arch. CIII, 1886), Kelly (Ziegl. Beiträge XXIII, Heft 2, 1898), Birch-Hirschfeld (Lehrbuch der pathol. Anat. II, 288), sowie Stybr, Sbornik lekarsky IV und andere.

Anamnese: Am 29. IX. 05 fiel dem Patienten ein 2 Zentner schwerer Sack auf die rechte Schulter. Nach 5 Wochen war er wieder arbeitsfähig. Mitte März bemerkte er ein Schwächerwerden der Finger der rechten Hand und zunehmende Lähmung des rechten Armes, die seit dem 14. IV. 06 vollständig ist. Am 27. III. 06 erlitt Patient einen Jacksonschen Anfall.

Status praesens: 24. IV. 06.

Herz: Ohne pathologischen Befund. Lungen: Durch Perkussion und Auskultation nichts Abnormes nachzuweisen. Sensorium: Somnolenter Zustand. Sensibilität und Motilität: Geringe Parese des linken Armes. Atrophie und vollständige Lähmung des rechten Armes und Beines. Rechtsseitige Facialisparese. Blasenstörungen: Incontinentia. Augenbewegungen frei; nach rechts Nystagmus. Rechte Schulter mäßig gehoben. Bauchdeckenreflex: positiv. Kein Fußklonus. Kein Babinski.

29. IV. 06. Operation in Chloroformnarkose. Umschneidung eines kleinhandtellergroßen Hautperiostlappens unter Kompression der zuführenden Gefäße, entsprechend der vorher projizierten motorischen Region der linken Hemisphäre. Umschneidung der oberen Resektionsgrenze des Schädeldaches mittels elektrischer Kreissäge und Sprengung der Lamina interna mit einigen Meißelschlägen. Basale Umknickung des Lappens. Spaltung der harten Hirnhaut, parallel dem medialen Knochenrande, ungefähr 3 cm von demselben entfernt. Das Gehirn pulsiert anfangs nicht, nach Abfließen eines mäßigen Hydrops meningis nur wenig. Probeinzision im Bereiche des Gyrus praecentralis. Es tritt ein zitronengelb gefärbtes Marklager unterhalb der Rinde zutage. Die Blutung ist auffallend gering. Bei weiterer Spaltung der harten Hirnhaut erscheint nahe dem Knochenrande ein ungefähr fünfpfennigstückgroßer, von der umgebenden Gehirnsubstanz scharf abgesetzter, zylindrischer, dunkelgrauroter Tumor. Dieser läßt sich mittels zweier Sonden bequem luxieren. Er erstreckt sich fast 2 cm in das Marklager hinein. Ein Riß der Dura mater, welcher sich nicht vollständig reparieren läßt, erfordert Einlegung eines Jodoformgazedochtes.

Der Hautperiostknochenlappen wird reponiert und mittels Catgut- und Seidennaht geschlossen.

31. IV. 06. Wesentliche Besserung. Patient reagiert auf Anrufen, erkennt seine Verwandten. Er vermag den linken Arm und das linke Bein etwas zu heben; er läßt spontan Urin.

1. V. 06. Besserung hält an. Mikroskopischer Befund des Tumors lautet auf Gliosarcoma.

6. V. 06. Sensorium benommen. Auf Anrufen reagiert Patient nicht. Er läßt wieder unter sich, so daß er täglich katheterisiert werden muß.

11. V. 06. Zunehmende Schwäche. Exitus $6^1/_2$ Uhr vormittags. Die Sektion der Leiche im Pathologischen Institut der Charité erfolgte am 14. V. 06. Das von Herrn Dr. Davidsohn aufgenommene Protokoll lautete folgendermaßen:

Leiche eines ziemlich kleinen, stark abgemagerten, wenig kräftig gebauten Mannes. In der linken Oberschenkelinnenseite, dicht unter dem Poupartschen Bande, liegt subkutan eine kirschgroße Lymphdrüse, welche, als harter Knoten fühlbar, deutlich hervorspringt und auf dem Durchschnitt ein schwarzrotes Zentrum, rote Randzone sowie eine markige Infiltration zeigt. An der linken Seite des Schädels ist ein handtellergroßes Stück des Knochens über der Meningealfurche herausgesägt. Nach Entfernung des harten Schädeldaches zeigt sich die harte Hirnhaut rechts straff, links weniger gespannt. Im Sinus longitudinalis superior wenig flüssiges Blut. Die Pia mater ist im Bereiche der Operationswunde grünlich belegt und mit der Dura mater ziemlich fest verwachsen. Auf der rechten Seite ist die ganze Pia an der Konvexität leicht milchig getrübt. Im rechten Gyrus postcentralis liegt in der Mitte der Konvexität, etwa 4 cm von der Mittelspalte entfernt, ein bohnengroßer, schwarzer, mit der Pia fest verwachsener und die Rinde durchsetzender Knoten. In den Sinus transversi schwarzrotes, flüssiges und wenig geronnenes Blut. Die Arterien der Hirnbasis sind stark mit Blut gefüllt und zartwandig. Die Konsistenz des Gehirns ist eine sehr derbe. Im Pons Varoli zahlreiche kleine, schwarzrote, punktförmige Herde sowie ein hanfkorngroßer bräunlicher.

Ein Frontalschnitt zeigt, daß um die Operationsstelle herum das Gehirn bis in die Mitte des Centrum

ovale hinein rötlichgrau erweicht ist, sowie daß zahlreiche weiche, bis haselnußgroße, schwärzliche Knoten in der Hirnrinde, dicht unter der Pia und mit ihr verwachsen, vorhanden sind.

Das retrobulbäre Fettgewebe sowie die Rückseite des Augapfels ist beiderseits ohne Veränderung.

Milz: Von normaler Größe. Die Kapsel ist schlaff faltig. Auf dem Durchschnitt sieht man überall deutliche Knötchen und Gefäßdurchschnitte sowie in der Pulpa schwarzgrüne Einlagerungen. In der Milzvene dickflüssiges, schwarzrotes Blut.

Die rechte Nebenniere ist in einen weichen, schwappenden, feigengroßen, mit kastanienbrauner, dicker Flüssigkeit gefüllten Tumor verwandelt. An der Stelle des Ganglion coeliacum dextrum liegt eine Gruppe harter, zum Teil verkalkter, weißlicher, schiefrig umrandeter Knoten von Überhanfkorngröße.

Die rechte Niere ist von normaler Größe; die Kapsel ist leicht abzuziehen, die Oberfläche glatt, mit einzelnen gefüllten Venensternen. In der Mitte der Vorderseite liegt ein hanfkorngroßer, weicher, weißer Knoten in der Rinde. Das Organ ist sehr schlaff und blutreich.

Der linke Plexus coeliacus und die linke Nebenniere sind ohne Veränderung. Die zwischen den Nervenästen liegenden retroperitonealen Lymphdrüsen sind leicht geschwollen und verhärtet.

Die linke Niere hat eine ziemlich schwer abziehbare Kapsel. Miliare, derbe, weiße Knoten sind in der Rinde sichtbar. Im übrigen verhält sie sich wie die rechte Niere.

Der Magen ist sehr weit und zeigt eine eigelb verfärbte Schleimhaut. Der Fundus ist mit roten, feinadrigen Flecken versehen. Die epigastrischen Drüsen sind teilweise hanfkorngroß, hart, mit markigen Einlagerungen.

Die Gallenblase ist stark gefüllt mit dünnflüssigem Inhalt.

Die Leber zeigt an der Oberfläche des rechten Lappens ein hanfkorngroßen, weißlichen, harten und kommaförmigen Knoten.

Die Mesenterialdrüsen im Ileocökalwinkel sowie einige am Mesenterialansatz des Ileum sind bis zu

Kirschkerngröße geschwollen, hart, auf dem Durchschnitt gelbgrünlich, mit scharf abgegrenztem weißlichen, 0,25 mm breiten Rand.

Im oberen Ileumabschnitt befindet sich an der Innenseite des Darmes ein kirschgroßer, länglicher, submukös sitzender, mehrknotiger, an einer kirschkerngroßen Stelle ulzerierter Herd. Zahlreiche ähnliche fanden sich im Jejunum. Die Knoten sind zum Teil polypös, kugelförmig, vollständig oder nur am Rande schwarz gefärbt und teils submukös, teils durch die Mucosa in das Darmlumen eingebrochen. In dem dem oberen Abschnitt des Jejunum entsprechenden Mesenterium sitzen mehrere geschwulstartig veränderte, vergrößerte und verhärtete, teils weiße, teils schwarze Lymphdrüsen.

Im Rectum ist gallig gefärbter Kot in großen Mengen vorhanden. Am S romanum, 20 cm oberhalb des Anus, befindet sich eine harte, bohnengroße, teils schwarzbraun pigmentierte, teils markig weiße Lymphdrüse, subserös gelegen.

Die Harnblase ist weit, trabekulär. Über der linken Ureterenmündung findet sich eine pfennigstückgroße Inkrustation der Schleimhaut, welche leicht erhaben und graubraun aussieht. Hoden, Nebenhoden, Samenblasen und Prostata sind unverändert.

Pankreas ist groß. Am Schwanz sind mehrere schwarze und weißliche, geschwollene, harte Lymphdrüsen.

Die Halsorgane zeigen blaßgraue, glatte Schleimhäute. Am Ösophagus ist die Schleimhaut gelb, weich und säuerlich riechend. An der Bifurkation der Trachea befindet sich eine hühnereigroße, 6 cm lange, schwarz pigmentierte, knollige Geschwulst mit weißlichen Einlagerungen und einzelnen bräunlichen Massen und Lymphdrüsenresten.

Die Schilddrüse ist ziemlich groß, sonst ohne Veränderungen.

Herz ist sehr schlaff, mit fahler, blasser, braunroter Muskulatur und leichter Verdickung der Basis der Aortensegel und der Noduli Arantii, sonst ohne Veränderung.

Lungen: Die Pleura läßt ganz feine rote Flecken über dem linken Unterlappen erkennen. Dieser enthält

am unteren Rande knotige, luftleere, gelbliche und prominente Herde, mehr im Zentrum mehrere schwarze und weiße Geschwulstknoten.

An der Halswirbelsäule keine Zeichen von Bruch.

Die mikroskopische Untersuchung einiger Organe und Teile ergab folgendes:

1. Rechte Nebenniere. a) Färbung mit Hämalaun. Bei schwacher Vergrößerung erkennnt man im Zentrum des Organes eine längliche Stelle mit besonders starker Kernfärbung. Die meist rundlichen, stellenweise auch spindelförmigen Zellen sind an dieser Stelle drüsenartig angeordnet und erinnern etwas an die Tubuli contorti der Niere. Sie setzt sich an dem einen Ende fort in einen schmalen Streifen, dessen Zellen hauptsächlich bindegewebiger Natur und mit spindelförmigen Kernen versehen sind. Dieser Streifen zieht bis zur Kapsel und unter dieser nach beiden Seiten eine Strecke weit hin. Zentripetal folgt auf diesen unter der Kapsel gelegenen Teil des durch stärkere Kernfärbung ausgezeichneten Streifens ein schmaler Streifen von ziemlich großen Epithelzellen, welche nach Art der Leberzellen, stellenweise auch drüsenartig angeordnet sind. Dieser Streifen, der wohl die Rindenschicht oder Zona glomerulosa darstellt und eine schwächere Kernfärbung aufweist, setzt sich zur Mitte hin fort in eine ziemlich breite Schicht von strangförmig angeordneten, großen, teils spindelförmigen, teils unregelmäßig geformten epithelialen Zellen, die deutlich in der Richtung zur Mittellinie des Organes hin verlaufen. Diese Stränge von Epithelzellen, welche die Zona fasciculata darstellen, lassen stellenweise zwischeneinander enge Spalten erkennen, in denen strukturlose, hyaline Klumpen, hie und da auch Pigment abgelagert sind. Zentralwärts wird diese Strangschicht begrenzt von einer schmalen Zone von pigmentierten epithelialen Zellen, die zu rundlichen und gewundenen Strängen angeordnet sind. Diese Pigmentschicht oder Zona reticularis verläuft rings um die erwähnte zentrale Stelle mit stärkerer Kernfärbung herum, nur an dem einen Längsende unterbrochen durch den schmalen Bindegewebsstreifen. Am entgegengesetzten Ende geht die Pigmentzone in die stark pigmentierte, unregelmäßig

gestaltete Tumormasse über. Auf der einen Längsseite ist die pigmentierte Zone stärker ausgebildet als auf der andern Seite und bildet dort gewissermaßen die Ufer eines ziemlich breiten Kanals, der sich durch die ganze Länge des Organes hinzieht; dieser ist bei der Hinfälligkeit des Organes wohl als eine artifizielle Lücke, infolge herausgefallener Zellen, aufzufassen.

Die Tumormasse selbst besteht aus zahlreichen, meist rundlichen Zellen, welche besonders an der Peripherie vielfach deutlich die Struktur der Zona fasciculata erkennen lassen und ein feinkörniges und ein tropfigklumpiges, gelb- bis schokoladenbraunes Pigment enthalten. Das Pigment ist nur teilweise in Zellen eingeschlossen, zum Teil liegt es frei zwischen denselben. Die Zellen lassen zwar noch stellenweise eine gewisse teils drüsenartige, teils strahlige Anordnung, ja sogar ein schwaches bindegewebiges Gerüst erkennen, im übrigen aber weist die regellose Lagerung und die vielfach diffuse Verteilung des Pigmentes auch außerhalb der Zellen auf ziemlich ausgedehnte Zerfallsvorgänge hin. Der Tumor ist ziemlich schroff gegen das normale Gewebe abgegrenzt und am Rande nur durch einige ziemlich weit vorspringende Zungen normalen Gewebes, welche bindegewebiger Natur zu sein scheinen, zerklüftet. Die Randzone um den Tumor herum besteht vorwiegend aus Bindegewebe mit hier und dort eingestreuten, drüsenartig angeordneten Epithelien und kleinzelliger Infiltration.

b) Färbung mit Sudan. Das Präparat zeigt Fettreaktion besonders in der Zona glomerulosa, fasciculata und im Tumor.

2. Linke Nebenniere. Färbung mit Hämalaun.

Das Organ zeigte auf dem Schnittpräparat normale Verhältnisse. Im allgemeinen ist eine stärkere Kernfärbung und ausgedehntere, deutlichere faszikuläre Anordnung als rechts vorhanden. In den Zwischenräumen zwischen den Bündeln sc. zentralwärts verlaufenden Zellsträngen liegen allenthalben teils hellgelbe, teils blasse, lichtbrechende, kleinere Zellen von der Größe und Gestalt roter Blutkörperchen.

3. Präparat von der Operationsstelle. Färbung mit Hämalaun.

Der Schnitt zeigt an der Stelle der bei der Operation vorgenommenen Naht der harten Hirnhaut Spuren der noch nicht vollständig resorbierten Fäden mit Fremdkörperriesenzellen in der Umgebung. An einer Seite ist die Tumormetastase vom Schnitt getroffen, auf dem eine frische Durchsetzung der Pia mater mit Tumorzellen zu erkennen ist. Diese scheinen vielfach längs kleiner Gefäße in die Gehirnsubstanz vorgedrungen zu sein und stellen sich dar als leberzellenähnliche, meist durch dünne, bindegewebsartige Systeme getrennte Zellen, die in, zwei Reihen angeordnet, kein größeres Lumen zwischeneinander erkennen lassen. Sie zeigen also eine faszikuläre Anordnung wie der primäre Tumor in der Nebenniere. Diese ist besonders deutlich in den jüngeren, heller oder schwächer pigmentierten Stellen, besonders in der Nähe der erwähnten Gefäße. Stellenweise ist reichlicher Pigmentgehalt vorhanden, besonders in den älteren, der Oberfläche zunächst liegenden Teilen. Die Tumorzellen sind teils rundlich und unregelmäßig, stellenweise auch spindelförmig und weisen zahlreiche Kernteilungsfiguren auf. Frische und ältere Blutungen sind an mehreren Stellen, besonders in der Nähe der Hirnhäute, sichtbar.

4. Präparat von einer kleinen Metastase in der Hirnrinde. Färbung mit Hämalaun.

Die offenbar ganz junge, makroskopisch nur als kleiner dunkler Punkt zu erkennende Metastase zeigt im mikroskopischen Bilde eine hauptsächlich perivaskuläre Anordnung der Zellen.

5. Präparat einer sehr kleinen Ependymmetastase. Das Präparat läßt besonders deutlich eine ganz oberflächliche Lagerung weniger, offenbar ganz jung metastasierter, aber nichtsdestoweniger dunkel pigmentierter Tumorzellen erkennen.

6. Präparat einer größeren Metastase im rechten Thalamus opticus. Färbung mit Hämalaun.

Im mikroskopischen Bilde eines Frontalabschnittes verhalten sich die Zellen ganz wie im Primärtumor.

7. Präparat der rechten Niere. Färbung mit Hämalaun.

Das Epithel der gewundenen Kanälchen weist Nekrose und Pigmentierung auf.

8. Präparat einer Geschwulstmetastase im linken unteren Lungenlappen. Färbung mit Hämalaun.

In dem Schnitt ist die melanotische Pigmentierung hauptsächlich eine zentrale in der Umgebung der Gefäße. Stellenweise ist Anthrakose vorhanden.

Ein zweiter Schnitt von derselben Stelle läßt das Einwachsen der Tumormasse in eine Vene erkennen.

9. Präparat einer Bronchialdrüsenmetastase. Färbung mit Hämalaun.

Die metastatischen, zum großen Teil mit Pigment und Kohleneinlagerungen versehenen Zellen sind faszikulär angeordnet.

10a) Präparat einer Darmmetastase. Färbung nach van Gieson.

Die Matastase liegt in der Submucosa und Mucosa und ist teilweise pigmentiert. Die Zellen zeigen faszikuläre Anordnung.

10b) Präparat einer Darmmetastase. Färbung mit Sudan.

Die Zellen zeigen deutlich faszikuläre Anordnung und zum großen Teil rötlichgelbe Färbung als Zeichen der Verfettung ganz ähnlich dem Präparat 1 b der rechten Nebenniere.

11. Präparat einer metastasierten Femoraldrüse. Färbung mit Hämalaun.

Die Tumorzellen sind faszikulär und adenomatös angeordnet. Eine eingehende chemische Untersuchung des Geschwulstfarbstoffes wurde von Herrn Professor Dr. Neuberg in der chemischen Abteilung des pathologischen Institutes vorgenommen. Über die genaueren, offenbar nicht unbedeutsamen Ergebnisse seiner Untersuchungen hat sich Herr Professor Dr. Neuberg die Veröffentlichung vorbehalten. Er hatte jedoch die Güte, mir zu gestatten, folgende Andeutungen, die er mir von seinen Untersuchungen gab, schon in meiner Arbeit wiederzugeben. Der Untersucher ging von der bekannten Tatsache aus, daß tierische Farbstoffe nicht selten durch Einwirkung von Oxydasen auf Substanzen entstehen, die der sogenannten aromatischen (Benzol-) Reihe angehören. Diese Tatsache legte den Gedanken nahe, zu prüfen, ob der Farbstoff des Melanoms auf ähnlichem Wege gebildet sei.

In erster Linie mußte man an das Tyrosin [$C_6H_4 \cdot (OH) \cdot CH_2CH \cdot NH_2 \cdot COOH$] als Chromogen denken; allein ein aus dem Melanom durch Digestion mit Toluolwasser bereiteter Auszug wirkte nicht auf Tyrosin. Da nun das Melanom von der Nebenniere ausgegangen war, wurde auch die spezifische Nebennierensubstanz, das Adrenalin oder Epirenan $C_6H_3(OH)_2 \cdot CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot N \cdot (CH_3)_2$, in den Kreis der Untersuchung gezogen. Diese Verbindung gehört auch der aromatischen Reihe an, und tatsächlich wird sie durch den Melanomsaft in kurzer Zeit in ein braunschwarzes Pigment verwandelt. Dieser Vorgang ist ein fermentativer, denn der gekochte Melanomsaft ist ganz unwirksam. Das Ferment war tagelang haltbar, verlor aber schließlich seine Wirksamkeit.

Zu bemerken ist noch, daß eine sowohl dem Tyrosin wie dem Adrenalin nahestehende, gleichfalls bei physiologischen Vorgängen entstehende Substanz, das Oxyphenyläthylamin $C_6H_4(OH)CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, durch Melanomsaft auch in einen Farbstoff verwandelt wird, aber langsamer und nicht so vollständig wie die Nebennierensubstanz.

Der künstliche Farbstoff ist äußerlich dem natürlichen zum Verwechseln ähnlich und zeigt auch im mikroskopischen Bilde dieselbe teils klumpige, teils körnige Beschaffenheit wie das Pigment der melanotischen Tumoren.

Fassen wir nun die Ergebnisse der Literatur und unserer Untersuchungen zusammen, so ergeben sich manche interessante Gesichtspunkte hinsichtlich der Ätiologie und Metastasierung der Geschwülste im allgemeinen sowie der besonderen Lokalisation an der Nebenniere und der Art des Pigmentes im besonderen. Was zunächst die Lokalisation des Melanoms als Primärtumor an der Nebenniere angeht, so ist diese wohl als Besonderheit aufzufassen, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß ein Melanom sich nur auf dem Mutterboden normalen Pigmentgewebes, wie es ja in der Nebenniere vorhanden ist, entwickeln kann. Entsprechend der Reiztheorie, wie sie zum Beispiel Hellin in seiner Arbeit: „Das Karzinom und seine Therapie“ im vierten Bande der Zeitschrift für Krebsforschung

annimmt und begründet, wäre es auch sehr wohl denkbar, daß irgendwelche chronische Reize gerade dieser Blutgefäßdrüse, als welche die Nebenniere doch wohl aufzufassen ist, auf die Zellen einwirken und sie zur Wucherung veranlassen. Da aber die gewucherten Zellen der entstehenden Neubildung die Funktion sowie die Struktur des Organes beibehalten, so ist es natürlich nicht verwunderlich, daß sie als Abkömmlinge der Pigmentzellen der Nebenniere auch Pigment bilden und die faszikuläre Anordnung zeigen.

Da nun die Zellen der Nebenniere wohl der Hauptsache nach als Drüsenepithel aufzufassen sind, könnte man die aus diesem Epithel gewucherte Neubildung mit Recht als Krebs oder Adenom, in dem besonderen Falle der Pigmentierung als Melanokarzinom bezeichnen (wenn anders der Name Karzinom die epitheliale Neubildung bezeichnen soll), zumal auch die Neubildung selbst in manchen Teilen einen drüsigen Bau erkennen läßt. Jedoch ist es vielleicht richtiger, mit Ribbert eine solche Geschwulst Hypernephroma melanotikum oder mit Orth jede melanotische Geschwulst, gleichgültig, ob Karzinom oder Sarkom, als Melanom zu bezeichnen.

Die Metastasierung geht offenbar durch Verschleppung von Tumorzellen durch die Blut- oder Lymphbahn vor sich, indem die verschleppten Zellen an irgend einer besonders günstigen oder vielmehr geschädigten Stelle ihre Fähigkeit oder Tendenz, durch Vermehrung weiterzuwachsen und zu wuchern, entwickeln. So gab z. B. ein mikroskopischer Schnitt einer Lungenmetastase (in Präparat 8) Gelegenheit, das Einwachsen der Tumormasse in eine Vene zu sehen; es ist klar, daß von dieser Stelle aus virulente oder gewissermaßen befruchtete Zellen losgelöst und vom Blutstrom verschleppt werden konnten. Dabei behält die Zelle der Tochtergeschwulst die von der Muttergeschwulst vererbte Funktion bei, Pigment zu bilden und in faszikulärer Anordnung Tumoren aufzubauen, und vererbt sie in gleicher Weise weiter.

Es ist vielfach die Auffaßung aufgetaucht, daß die Pigmentbildung eine Alterserscheinung sei, das heißt, daß die jungen Zellen frei von Pigment seien, und daß erst bei beginnender Degeneration oder Zerfall sich in ihnen Pigment bilde, welches schließlich nach Zerstörung

der Zellmembran auch außerhalb zu finden sei. Diese Auffassung findet eine Widerlegung durch Präparat 5. Hier zeigen die ganz frischen und jungen Ependymmetastasen, welche nur ganz oberflächlich gelagert sind, ebenso starke Pigmentierung wie die älteren Metastasen in der Pia mater oder wie der schon zerfallende Primärtumor selbst

Der Zusammenhang zwischen Nebennierenextrakt und Melanomsaft, wie ihn Herr Professor Dr. Neuberg durch seine chemische Untersuchungen aufgedeckt hat, läßt es nicht unmöglich erscheinen, daß die Nebenniere durch innere Sekretion als Blutgefäßdrüse überhaupt eine Bedeutung für die Pigmentierung, und zwar nicht nur für die pathologische hat, wie es ja schon die Beobachtung bei der Addisonschen Krankheit vermuten ließ. In dieser Beziehung könnte man auch auf die oben erwähnte Hypothese Lubarschs zurückgreifen, indem dieselbe vielleicht etwas erweitert werden könnte: „Die Nebennierenzellen wandeln die ihnen mit dem Blut- und Säftestrom zugeführten Stoffe zu einer eigentümlichen, in der Glykogen- und folgenden Pigmentbildung ihren Höhepunkt erreichenden Eiweißmodifikation um, wodurch aus dem Körper Material ausgeschieden wird, welches an anderen Stellen (Haut und Schleimhäute) zur Pigmentbildung benutzt werden könnte und für den Organismus schädliche Wirkungen besitzt.“

Die Bildung eines Melanoms ließe sich dann etwa so erklären, daß die Funktion der Nebenniere irgendwie geschädigt wäre, so daß sie die Unschädlichmachung solcher im Blute zirkulierender Stoffe nicht mehr bewältigen könnte. Diese Stoffe würden dann an irgend einer Stelle ein vielleicht schon vorher durch Ernährungsstörung geschädigtes Pigmentepithel durch chronischen Reiz zur Wucherung veranlassen und ihm reichliches Material zu weiterer Pigmentbildung zuführen. Ebenso wie an der Chorioides oculi oder einem Pigmentnaevus, der eigentlich auch nur eine Vorstufe eines Melanoms, wenn auch stationärer Art, darstellt, kann nun die Reizeinwirkung und gewissermaßen Befruchtung an den Epithelzellen der Nebenniere selbst vor sich gehen. Diese Annahme würde darauf hinweisen, bei jedem Melanomfalle, der zur Sektion kommt, die Nebenniere

einer genauen makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung auf etwa vorhandene Veränderungen zu unterwerfen. Dabei wäre allerdings zu berücksichtigen, daß auch bei negativem Befunde kein Gegenbeweis einer Schädigung geliefert wäre, da man nicht ohne weiteres behaupten kann, daß eine Epithelzelle nicht geschädigt sei, wenn mit unseren vielleicht noch zu unvollkommenen Untersuchungsmethoden keine Veränderung wahrzunehmen ist.

Jedenfalls dürfen wir wohl auch in der Melanomforschung von der Zukunft die Beantwortung mancher der geheimnisvollen Fragen erwarten, die vielleicht auch mit den aktuellen Karzinom- und Sarkomuntersuchungen manche Berührungspunkte haben.

Zum Schluß habe ich die angenehme Pflicht, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Joh. Orth für die gütige Überlassung des Falles zur Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ferner bin ich auch Herrn Dr. Davidsohn, weil. Assistent am Pathologischen Institut zu Berlin, für die freundliche Überlassung der Präparate und Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit sowie Herrn Professor Dr. Neuberg für die Auskunft über seine chemischen Untersuchungen des Melanomsaftes zu großem Danke verpflichtet.

Literaturangabe.

1. Dübrow: Zur Frage der Natur der melanotischen Geschwülste und ihres Pigmentes. I.-D.
2. Virchow: Krankhafte Geschwülste.
3. Joh. Müller: Über den feineren Bau der Geschwülste.
4. Ribbert: Geschwulstlehre.
5. v. Brunn: Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. VIII.
6. Lubarsch: Virchows Archiv, Bd. 135, H. 2.
7. Virchows Archiv, Bd. 1 (Heintz); Bd. 39 (Perls); Bd. 106 (Oppenheimer); Bd. 119 (Wallach); Bd. 171 (Ravenna).
8. Berdez und Nencki: Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. 20.
9. Dreßler: Prager Vierteljahresschrift 1865 und 1869.
10. Mörner: Zeitschrift für physiologische Chemie, 1867.
11. C. Iroß: Über den Ursprung des Pigmentes in melanotischen Tumoren. I.-D., München 1894.
12. Schmiedeberg: Archiv für experimentelle Pathologie 1894, Bd. 39.
13. Reimann: Prager medizinische Wochenschrift 1902, Nr. 25.
14. Joh. Orth: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1896, H. 7.
15. Ribbert: Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1896, H. 7.
16. Rößle: Zeitschrift für Krebsforschung 1904, Bd. 2, H. 3.
17. Hellin: Zeitschrift für Krebsforschung 1906, Bd. 4.
18. Davidsohn: Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, H. 44. (Vereinsberichte.)

Thesen.

I.

Den Bezeichnungen „melanotisches Karzinom" oder „Sarkom" ist die Bezeichnung „Melanom" oder „Chromatophorom" vorzuziehen.

II.

Es erscheint wünschenswert, bei jedem zur Sektion gelangenden Fall von Melanom eine besonders genaue Untersuchung der Nebennieren sowie eine chemische Untersuchung des Melanomsaftes vorzunehmen.

III.

Die Stauungshyperämie ist ein vorzügliches Mittel in der Therapie der Gelenkerkrankungen, auch für die der inneren Klinik zugehörigen Formen.

Lebenslauf.

Ich, Alexander Schweikert, kath. Konfession, bin geboren am 28. Februar 1882 zu M.-Gladbach (Rheinland) als Sohn des Geh. Regierungsrates Gymnasial-Direktors Dr. Ernst Schweikert und seiner am 25. März 1908 verstorbenen Ehefrau Elisabeth, geb. Montigny.

Ich besuchte von Ostern 1888 bis Ostern 1892 die Elementarschule, von 1892—1902 das Gymnasium meiner Vaterstadt, das ich Ostern 1902 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Dann erfolgte meine Aufnahme in die Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin, wo ich die Vorlesungen, praktischen Kurse sowie den klinischen Unterricht folgender Herren Professoren und Dozenten der Friedrich-Wilhelms-Universität besuchte: v. Bergmann, Bernhardt, Brieger, Bumm, Busch, Engelmann, Engler, Ewald, Fischer, Fränkel, Frey, Gabriel, Goldscheider, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, Kaiserling, Köhler, Krause, v. Leyden, Lesser, Lexer, Liebreich, v. Michel, Olshausen, Orth, Passow, Rubner, Schulz, Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Straßmann, Stumpf, Thierfelder, H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Ziehen.

Meiner Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich in meinem ersten Studiensemester, vom 1. April bis zum 30. September des Jahres 1902, beim 2. Garde-Regiment zu Fuß. Am 18. November 1904 bestand ich die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtzensur „gut".

Vom 15. Februar des Jahres 1907 ab wurde ich durch Befehl des Generalstabsarztes der Armee zum Unterarzt beim 5. Westfälischen Infanterie-Regiment Nr. 53 in Cöln a. Rhein ernannt. Gleichzeitig erfolgte meine Kommandierung zur Königl. Charité behufs Ableistung des praktischen Jahres. Während desselben war ich nacheinander in den Kliniken der Herren Professoren Dr. Passow, Dr. Kraus, Dr. Hildebrand und Dr. His (Infektionsabteilung) tätig. Am 15. März 1908 trat ich in das Staatsexamen ein, welches ich am 21. Juli 1908 beendigte.